Aus der Inneren Abteilung
des Krankenhauses St. Josef
Wuppertal - Elberfeld
Direktor: Prof. Dr. med. F. H. Franken

CHOLEZYSTEKTOMIE UND KOLONKARZINOM, KLINISCH-STATISTISCHE UNTERSUCHUNGEN ZUR ZUSAMMENHANGSFRAGE

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Sabine Kruse

1983

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535714_0076

Aus der Inneren Abteilung
des Krankenhauses St. Josef
Wuppertal - Elberfeld
Direktor: Prof. Dr. med. F. H. Franken

CHOLEZYSTEKTOMIE UND KOLONKARZINOM, KLINISCH-STATISTISCHE UNTERSUCHUNGEN ZUR ZUSAMMENHANGSFRAGE

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Sabine Kruse

1983

Gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. Brüster

Referent
gez.: Prof. Dr. Franken

Korreferent
gez.: Prof. Dr. Miller

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A) Einleitung	1
B) Patientengut und Methodik	4
I) Patientenauswahl	4
II) Gewinnung des erforderlichen Datenmaterials	5
III) Methoden der Materialverarbeitung	8
a) Cholezystektomiehäufigkeit	8
b) Lokalisationsverteilung	8
c) Altersverteilung	12
d) Zeitintervall zwischen Cholezystektomie und Kolonkarzinomoperation	12
e) Histologie	13
f) Doppeltumoren	13
C) Ergebnisse	15
a) Cholezystektomiehäufigkeit	15
b) Lokalisationsverteilung	15
c) Altersverteilung	28
d) Zeitintervall zwischen Cholezystektomie und Kolonkarzinomoperation	32
e) Histologie	32
f) Doppeltumoren	34
g) Zusammenfassung der Ergebnisse	35
D) Diskussion	37
I) Vergleich mit Ergebnissen anderer Autoren	37
a) Lokalisationsverteilung	37
b) Geschlechterverhältnis der Cholezystektomierten	38
c) Geschlechterverhältnis bei der Lokalisationsverteilung	38
d) Altersverteilung	38

Seite

e) Zeitintervall zwischen Cholezystektomie und Kolonkarzinomoperation 40

f) Histologie und Doppelkarzinome 40

g) Ergebnisse anderer Autoren, die gegen den Zusammenhang zwischen Cholezystektomie und Kolonkarzinom sprechen 41

II) Möglichkeiten der Fehlinterpretation der erhaltenen Ergebnisse 41

III) Kausale Deutung des Zusammenhanges zwischen Cholezystektomie und Kolonkarzinom 42

a) Gemeinsame Ursache von Cholelithiasis und Kolonkarzinom 42

b) Suppression körpereigener krebsverhütender Abwehrmechanismen durch die Cholezystektomie 44

c) Verlust der resorptiven Funktion der Gallenblase durch die Cholezystektomie 44

d) Veränderungen im Gallensäuremetabolismus nach Cholezystektomie 45

IV) Praktische Konsequenzen 47

a) Vermeidung von Cholezystektomien 47

b) Intensivere Dickdarmdiagnostik bei cholezystektomierten Patienten 48

E) Zusammenfassung 49

F) Literatur 51

Einleitung

Das kolorektale Karzinom zählt heute in den Ländern der westlichen Welt zu den häufigsten und damit wichtigsten malignen Erkrankungen. In der BRD ist das Dickdarmkarzinom für die weibliche Bevölkerung die dritthäufigste und für die männliche die zweithäufigste Krebsart (15,16). Nach einer neueren Sterbestatistik steht der Dickdarmkrebs in der BRD bei den Frauen sogar an erster und bei den Männern an zweiter Stelle der Karzinomsterbefälle (12).

Das Dickdarmkarzinom ist vor allem eine Krankheit des höheren und hohen Lebensalters. Vor dem 45. Lebensjahr wird es verhältnismäßig selten beobachtet, danach nimmt die Erkrankungshäufigkeit stark zu und erreicht ihren Gipfel in der Altersgruppe zwischen 65 und 75 Jahren (15).

Die einzelnen Abschnitte des Dickdarms werden in sehr ungleichem Maße vom Krebs befallen: Am häufigsten ist mit 40 bis 50% das Rektum betroffen; es folgt das Sigma mit rund 20%; maligne Entartungen in den übrigen Kolonsegmenten sind seltener anzutreffen (15,19,39). Insgesamt läßt sich eine starke Bevorzugung der linksseitigen gegenüber der rechtsseitigen Dickdarmhälfte feststellen (19). Dabei erkranken Männer häufiger an Mastdarmkrebs als Frauen, bei denen der Krebs in höher gelegenen Dickdarmbereichen öfter als bei den Männern vorkommt (33,39).

Histologisch handelt es sich sowohl beim Kolon- als auch beim Rektumkarzinom meist um Adenokarzinome, die zum Teil schleimig degenerieren und als Gallertkarzinome in Erscheinung treten; szirrhöse Wuchsformen kommen seltener vor (15).

Die zunehmende Häufigkeit des kolorektalen Karzinoms (28,45,54,68) erklärt das große Interesse, das der Ätiologie dieses Tumorleidens in den letzten Jahren entgegengebracht worden ist. Zum Ausgangspunkt für zahlreiche ätiologische Überlegungen und Untersuchungen wurden epidemiologische Arbeiten, die zeigten, daß das Kolonkarzinom in den hochzivilisierten Industrienationen erheblich häufiger als in den unterentwickelten Ländern mit vorwiegend landwirtschaftlicher Struktur angetroffen wird (5,6).

Aufgrund dieser Befunde stellen heute viele Autoren Ernährungsgewohnheiten und damit verbundene Stoffwechselbesonderheiten in den Mittelpunkt karzinogenetischer Erklärungsversuche. Es wird diskutiert, daß die für die westliche Industriewelt typische schlackenarme und fettreiche Kost eine Verlängerung der Stuhlpassagezeit und eine pathologische Bakterienbesiedelung des Intestinaltraktes bedingt. Dadurch soll eine vermehrte Bildung karzinogener Metaboliten sowie ein verlängerter Kontakt kanzerogener Substanzen mit der Dickdarmschleimhaut auftreten und als Ursache des kolorektalen Karzinoms eine Rolle spielen (5,6,21,25,28,45,48, 51,66,68,69).

Seit einigen Jahren findet man in der Literatur immer wieder Hinweise darauf, daß auch der Cholezystektomie eine ursächliche Bedeutung für ein später auftretendes Kolonkarzinom zukommen könnte. Schon 1974 äußerte Hoare (27), daß bei Patienten mit Dickdarmkrebs vermehrt Cholezystektomien in der Anamnese zu erwarten wären. Er konnte diese Vermutung mit seinen eigenen Untersuchungen aber nicht untermauern. In der folgenden Zeit wurden dann zahlreiche statistische Arbeiten anderer Autoren veröffentlicht, die einen ursächlichen Zusammenhang zwischen dem Kolonkarzinom und einer vorangegangenen Gallenblasenentfernung zu bestätigen schienen (1,8,32,41,59,61,62, 63,64).

Erkrankungen der Gallenblase, vor allem die Cholelithiasis, sind sehr verbreitet; infolgedessen gehört die Cholezystektomie - zumindest in der BRD - zu den am häufigsten durchgeführten Operationen (22,24). Deshalb schien es uns sinnvoll, dem vermuteten Zusammenhang zwischen Cholezystektomie und Kolonkarzinom in einer Untersuchung am eigenen Krankengut nachzugehen.

Patientengut und Methodik

I. Unsere Untersuchungen stützen sich auf die Auswertung von Krankenblattunterlagen von Patienten des Krankenhauses St. Josef in Wuppertal-Elberfeld, in dessen internistischer und chirurgischer Abteilung die Schwerpunkte auf gastroenterologischem Gebiet liegen.

Alle Patienten waren in der Zeit vom 1. April 1973 bis zum 31. März 1980 in der chirurgischen Abteilung der Klinik erstmalig wegen eines histologisch gesicherten Dickdarmkarzinoms operiert worden. Der Beginn des Zeitintervalls fällt mit dem Aufbau der chirurgischen Abteilung des St.-Josef-Krankenhauses durch ein neues Chirurgenteam (Leiter: Prof.Dr.E.Hoffmann) zusammen.

Zur Gewinnung der erforderlichen Angaben wurden zunächst aus den Operationsbüchern der chirurgischen Abteilung für den angegebenen Zeitabschnitt von sieben Jahren alle männlichen und weiblichen Patienten ermittelt, bei denen die intraoperative Diagnose eines Kolonkarzinoms gestellt worden war.

Zur möglichst vollständigen Erfassung des Krankengutes wurden auch alle diejenigen Operierten mit nicht eindeutigen, aber auf Dickdarmkrebs verdächtigen Operationsbuchangaben, wie z.B. Hinweisen auf Probelaparotomien ohne Diagnosenennung, Anus-praeter-Operationen, Anlegungen von Darmumgehungsanastomosen, Kolonfisteln

und Kolonperforationen ohne genauere Angaben eingeschlossen.

Zu den so ermittelten Patienten zogen wir die entsprechenden chirurgischen Krankenakten hinzu.

Die Akten von 30 Patienten ließen sich nicht auffinden, was teilweise auf einem falschen Ablesen der handgeschriebenen Namen aus den Operationsbüchern, teilweise auf falscher Einordnung oder dem Verlust der Papiere beruhte. Gemäß den angewandten Auswahlkriterien handelte es sich mit größter Wahrscheinlichkeit nicht in allen Fällen von vermißten Krankenunterlagen um Kolonkarzinompatienten.

Von den Patienten, deren Krankenakten zur Verfügung standen, sonderten wir zunächst alle diejenigen aus, bei denen kein Kolonkarzinom vorhanden war, sondern eine Fehlauswahl vorlag. Ferner wurden zugunsten der Einheitlichkeit des statistich verarbeiteten Krankengutes solche Patienten ausgeschlossen, deren Erstoperation am Kolonkarzinom vor dem festgesetzen Stichtag des 1. April 1973 oder außerhalb des St.-Josef-Krankenhauses vorgenommen worden war. Bei diesen Patienten hatte es sich um Wiederholungseingriffe gehandelt. Es waren dies 16 Fälle.

II. Aus den verbliebenen Krankengeschichten notierten wir folgende Angaben zur weiteren Bearbeitung:

1. Geschlecht der Patienten,
2. Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Kolonkarzinomoperation,
3. Lokalisation des Kolonkarzinoms,

4. histologische Beschreibung des Kolonkarzinoms,
5. vorausgegangene Cholezystektomie - ja oder nein,
6. falls Cholezystektomie, Alter zum Zeitpunkt derselben.

Die Lokalisationen der Kolonkarzinome entnahmen wir den Operationsberichten und Arztbriefen. Analkarzinome blieben ihrer andersartigen Ätiopathogenese wegen unberücksichtigt. Alle anderen Lokalisationen vom Rektum bis zum Zökum wurden in die weiteren Berechnungen einbezogen.

Zur histopathologischen Begutachtung wurden in erster Linie Befunde von Operationspräparaten herangezogen. Nur bei Fehlen oder Unvollständigkeit derselben wurden auch Beurteilungen von Material von vorausgegangenen Probeexzisionen mit verwertet.

Die in dieser Arbeit verwendeten histologischen Begutachtungen stammen zum größten Teil aus dem pathologischen Institut der Städtischen Krankenanstalten Wuppertal (Ärztlicher Direktor: bis März 1976 Prof.Dr. Liebegott, ab April 1976 Prof.Dr. Schubert), zum kleineren Teil aus dem pathologischen Institut der Städtischen Krankenanstalten Solingen (Chefarzt: Prof.Dr. Rudolph) und nur in ganz vereinzelten Fällen von anderen auswärtigen pathologischen Instituten.

14 Patienten mit makroskopisch diagnostizierten Kolonkarzinomen mußten unberücksichtigt bleiben, weil bei ihnen keine histologische Diagnosesicherung vorhanden war.

Zur Klärung der Frage einer vorausgegangenen Cholezystektomie sowie ihres Zeitpunktes bedienten wir uns verschiedener Methoden: Zunächst wurden die Einweisungszettel, Anamnesen, Arztbriefe bzw. Epikrisen und Operationsberichte und, soweit vorhanden, auch Sonographiebefunde und röntgenologische Befunde, insbesondere von Cholezysto-cholangiographien und Abdomenübersichtsaufnahmen, auf Hinweise zum Gallenblasenstatus gesichtet.

Es blieben einige Fälle übrig, bei denen auf diese Weise keine genügenden Angaben zu erhalten waren und in denen die anamnestischen Daten nicht ausreichend erschienen. Bei diesen Patienten suchten wir in den entsprechenden Unterlagen der internistischen Krankenakten nach den erforderlichen Angaben.

In den noch verbleibenden 61 unklaren Fällen wurden die Hausärzte der Patienten angeschrieben. Dazu verwendeten wir einen einheitlichen Brieftext mit kurzen Erklärungen zum Ziel der Aktion und der Bitte um Antwort auf die Frage, ob bei den betreffenden Patienten eine Cholezystektomie durchgeführt worden war, und wenn ja, zu welchem Zeitpunkt. In dieser Weise erfolgte eine Befragung von 57 Ärzten zu jeweils einem oder mehreren Patienten. 41 Ärzte beantworteten unser Schreiben.

Am Ende mußten nur noch 1 männlicher und 8 weibliche, also insgesamt 9 Kolonkarzinompatienten, bei denen die Frage der Cholezystektomie mit allen zur Verfügung stehenden Mitteln nicht zu klären war, von den weiteren Berechnungen ausgeschlossen werden.

Übrig blieben insgesamt 309 Patienten, die in den sieben Jahren vom 1. April 1973 bis zum 31. März 1980 im Krankenhaus St. Josef erstmalig an einem histologisch gesicherten Dickdarmkarzinom operiert wurden und über die hinreichende Angaben zum operativen Status der Gallenblase zur Verfügung standen.

III. Diese 309 Patienten wurden nach Geschlecht, Alter zum Zeitpunkt der Kolonkarzinomoperation, Lokalisation und Histologie des Tumors sowie operativem Gallenblasenstatus in Gruppen eingeteilt und diese mittels rechnerischer Methoden miteinander verglichen.

a) Anschließend erfolgte die Berechnung des prozentualen Anteils aller Cholezystektomierten am Gesamtkrankengut sowie getrennt der Prozentsätze der cholezystektomierten Männer und Frauen von der jeweiligen Anzahl aller gleichgeschlechtlichen Kolonkarzinompatienten. Der Prozentsatz der cholezystektomierten Männer wurde mit dem der Frauen verglichen.

b) Zur Beurteilung der Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Lokalisationen der Kolonkarzinome ordneten wir alle Fälle einem der folgend genannten sieben Dickdarmabschnitte zu:

Rektum,
rekto-sigmoidaler Übergang (R/S-Üb.),
Sigma,
Kolon deszendens (K.des.),
Kolon transversum einschließlich rechter und linker Flexur (Tr.+Fl.),

Kolon aszendens (K.asz.) und
Zökum.

Wir ermittelten die Häufigkeiten des Auftretens der einzelnen Tumorlokalisationen jeweils in absoluten Zahlen und als Prozentwerte, und zwar für Männer und Frauen getrennt, sowie für beide Geschlechter zusammengenommen. Entsprechende Häufigkeitswerte berechneten wir auch unter Trennung des Patientengutes nach positiver und negativer Cholezystektomieanamnese.

Außerdem bestimmten wir bei sonst gleicher Patientengruppeneinteilung die absoluten und prozentualen Häufigkeiten der Karzinome des linken und des rechten Dickdarms, also mit vereinfachter und zusammengefaßter Lokalisationsabgrenzung. Dabei zählten wir zum linksseitigen Kolon die Abschnitte Rektum, rekto-sigmoidaler Übergang, Sigma und Kolon deszendens, zum rechtsseitigen Kolon die Segmente Kolon transversum einschließlich Flexuren, Kolon aszendens und Zökum.

Alle Prozentualwerte wurden auf eine Dezimalstelle gerundet, was die teilweise geringfügig von 100 abweichenden Summen in den Tabellen erklärt.

In den so erhaltenen Tabellen wurden korrespondierende Werte aufgesucht und miteinander verglichen. Als korrespondierend und unmittelbar miteinander vergleichbar wurden zwei prozentuale Häufigkeitsangaben dann angesehen, wenn sie sich nur in einem der beiden Parameter Geschlecht und Cholezystekto-

miestatus gegensätzlich voneinander unterschieden, hinsichtlich des jeweils anderen Parameters sowie des Tumorsitzes aber Übereinstimmung zeigten.

So wurde z.B. der Wert für Rektumkarzinome bei nicht cholezystektomierten Männern mit dem für Rektumkarzinome bei nicht cholezystektomierten Frauen verglichen. Oder es wurde die Häufigkeit linksseitiger Karzinome bei nicht cholezystektomierten Frauen im Vergleich zur Häufigkeit linksseitiger Karzinome bei cholezystektomierten Frauen betrachtet. Auch wurden Vergleichswerte ohne Berücksichtigung des Unterschiedes im Geschlecht oder im operativen Gallenblasenstatus als korrespondierend angesehen. Deswegen wurde z.B. der Wert für Rektumkarzinome bei allen Cholezystektomierten beiderlei Geschlechts verglichen mit dem Wert für Rektumkarzinome bei allen nicht Cholezystektomierten beider Geschlechter.

Bei denjenigen Wertepaaren, die durch eine besonders große Differenz ihrer beiden Einzelwerte auffielen, führten wir eine statistische Signifikanzuntersuchung durch. Dabei gingen wir nach den Empfehlungen des Institutes für Medizinische Statistik und Biomathematik der Universität Düsseldorf (Direktor: Prof.Dr. Jesdinsky) vor.*

Zunächst ermittelten wir für jeden Wert mit Hilfe von Tabellen (18) die Konfidenzintervalle zur Konfidenzwahrscheinlichkeit 95%. Anschließend

* Herrn Dr. H.J. Trampisch, wiss. Ass. des genannten Instituts, möchte ich an dieser Stelle für seine Unterstützung bei den statistischen Berechnungen danken.

erstellten wir zu jedem Wertepaar eine Kontingenztafel nach folgendem Vorbild:

	B	$\bar{B}$	
A	a	b	n_1
$\bar{A}$	c	d	n_2
	a+c	b+d	n

Dabei entsprechen A und $\bar{A}$, B und $\bar{B}$ den Ausprägungen der jeweils untersuchten Merkmale (Tumorlokalisation und Cholezystektomiestatus oder Geschlecht). Mit a, b, c und d werden die absoluten Häufigkeiten der Merkmalskombinationen und mit a+c, b+d, n_1 und n_2 die Randsummen bezeichnet. Das n bedeutet die jeweilige Grundgesamtheit der Patienten.

Mit dem χ^2-Test prüften wir für jede Kontingenztafel die Nullhypothese, daß die Merkmale A und B unabhängig voneinander seien. Dazu verwendeten wir die Yates'sche Korrekturformel:

$$\chi^2_c = \frac{(\,|ad - bc| \, - n/2 \,)^2 \, n}{n_1 \; n_2 \; (a+c) \; (b+d)}$$

Jeden so errechneten Wert für χ^2 verglichen wir mit den Quantilen der χ^2-Verteilung in Tabellen (29,30) und bestimmten das kleinste Signifikanzniveau p, bis zu welchem die Nullhypothese verworfen werden muß.

c) Auch zur Altersverteilung der Karzinomfälle zum Zeitpunkt der Kolonkarzinomerstoperation stellten wir Berechnungen an. Dazu wurden alle Patienten nach Geschlechtern getrennt und ohne Berücksichtigung des Geschlechtes in Altersklassen eingeteilt. Es wurde dabei jeweils auch eine Trennung der Kranken nach positiver und negativer Cholezystektomieanamnese vorgenommen.

Wir wählten eine Altersaufteilung mit 10-Jahres-Intervallen und zwei offenen Randklassen. Dabei begannen wir mit der Klasse der bis 29-Jährigen, es folgten die Klassen der 30- bis 39-Jährigen, 40- bis 49-Jährigen usw. bis zu der Klasse der über 90-Jährigen.

Die prozentuale Besetzung der Altersklassen wurde jeweils berechnet und auf eine Dezimalstelle gerundet. Zu jeder Gruppe wurden der Median als zentrales Lagemaß und die Spannweite aus den Ranglisten der Alterswerte ermittelt.

d) Bei den Patienten mit positiver Cholezystektomieanamnese wurde die Altersdifferenz zwischen dem Zeitpunkt der Kolonkarzinomoperation und dem der Cholezystektomie errechnet. Mit und ohne Geschlechtsberücksichtigung wurden für diese Differenzen Mittelwerte und Spannweiten ermittelt.

Ein Fall einer cholezystektomierten Kolonkarzinompatientin mußte dabei unberücksichtigt bleiben, da das Datum ihrer Gallenblasenoperation unbekannt blieb. Eine nach Tumorsitz differenzierte Betrachtung

dieser Jahresdifferenzen erschien wegen der geringen Fallzahlen in den einzelnen Lokalisationsgruppen nicht sinnvoll.

e) Hinsichtlich der feingeweblichen Form der Kolonkarzinome konnte nur eine grobe Einteilung in Adenokarzinome und Nicht-Adenokarzinome vorgenommen werden. Auf eine feinere Differenzierung mußte verzichtet werden, da die pathologischen Gutachten aus unterschiedlichen Quellen stammten und daher die Nomenklatur nicht einheitlich war.

Unter die Adenokarzinome wurden auch Gallertkarzinome, drüsenbildende Karzinome, Karzinome mit Übergang in adenomatöse und verwandte Formen eingereiht. Zu den Nicht-Adenokarzinomen wurden solide und anaplastische Karzinome und Karzinome ohne jegliche nähere Differenzierungsangabe gezählt.

Die Häufigkeiten der Adeno- und der Nicht-Adenokarzinome wurden sowohl für Männer und Frauen getrennt, als auch für beide Geschlechter zusammen angegeben. Ferner erfolgte auch eine Unterteilung nach positiver und negativer Cholezystektomieanamnese.

f) Bei einigen Patienten war im Rahmen ihrer Kolonkarzinomoperation noch ein zweiter Tumor außerhalb des Dickdarms mit eindeutig eigener Gewebedifferenzierung diagnostiziert und histologisch gesichert worden. Diese Fälle wurden zwar gesondert erwähnt, ansonsten aber gemäß den genannten Kriterien wie einfache Kolonkarzinomfälle in die statistischen

Betrachtungen einbezogen.

Diejenigen Patienten, die gleichzeitig zwei getrennte Karzinome des Dickdarms aufwiesen, wurden ebenfalls gesondert genannt. Um auch diese Fälle zusammen mit allen anderen Patienten in sinnvoller Weise als Einzelfälle von Karzinomen mit eindeutiger Lokalisation werten zu können, ordneten wir jeden Doppelkarzinomträger nur einer Kolonlokalisation zu.

Ergebnisse

Von den 309 Kolonkarzinomträgern waren 130 Männer (42,1 %) und 179 Frauen (57,9 %).

a) 24 der 309 Patienten (7,8%) waren vor der Kolonkarzinomoperation cholezystektomiert worden. Bei den Männern waren es 6 von 130 (4,6%), bei den Frauen 18 von 179 (10,1%). Die Werte sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tab. 1: Kolonkarzinomträger mit einer Cholezystektomie in der Anamnese

Patienten	cholezystektomiert
Männer	6 von 130 = 4,6%
Frauen	18 von 179 = 10,1%
zusammen	24 von 309 = 7,8%

Die Prozentsätze der cholezystektomierten Frauen und Männer verhielten sich wie 2,2 zu 1 zueinander, d.h. die weiblichen Kolonkarzinomträger wiesen mehr als doppelt so häufig eine Cholezystektomie in der Anamnese auf als die männlichen.

b) Die Verteilung der Kolonkarzinome auf die einzelnen Dickdarmabschnitte ohne Berücksichtigung der Cholezystektomieanamnese ist in Tabelle 2 angegeben.

Tab. 2: Lokalisationen der Kolonkarzinome ohne Berücksichtigung der Cholezystektomie-anamnese

	Männer abs.	Männer in %	Frauen abs.	Frauen in %	Ges.Pat. abs.	Ges.Pat. in %
Rektum	60	46,2	71	39,7	131	42,4
R/S-Üb.	7	5,4	13	7,3	20	6,5
Sigma	26	20,0	27	15,1	53	17,2
K.des.	9	6,9	9	5,0	18	5,8
Tr.+Fl.	9	6,9	21	11,7	30	9,7
K.asz.	11	8,5	17	9,5	28	9,1
Zökum	8	6,2	21	11,7	29	9,4
Summen*	130	100,1	179	100,0	309	100,1

Die Verteilung der Kolonkarzinome auf die einzelnen Dickdarmabschnitte bei cholezystektomierten und nicht cholezystektomierten Patienten ist in den Tabellen 3a und 3b wiedergegeben.

* Geringfügig von 100 verschiedene Summen der Prozentwerte sind durch die Rundung bedingt, vergl. S. 9

Tab. 3a: Lokalisation der Kolonkarzinome bei Patienten ohne Cholezystektomie in der Vorgeschichte

	Männer abs.	Männer in %	Frauen abs.	Frauen in %	Ges.Pat. abs.	Ges.Pat. in %
Rektum	56	45,2	70	43,5	126	44,2
R/S-Üb.	6	4,8	12	7,5	18	6,3
Sigma	25	20,2	22	13,7	47	16,5
K.des.	9	7,3	8	5,0	17	6,0
Tr.+Fl.	9	7,3	16	9,9	25	8,8
K.asz.	11	8,9	15	9,3	26	9,1
Zökum	8	6,5	18	11,2	26	9,1
Summen*	124	100,2	161	100,1	285	100,0

* Vergl. S. 9

Tab. 3b: Lokalisation der Kolonkarzinome bei Patienten mit Cholezystektomie in der Vorgeschichte

	Männer abs.	Männer in %	Frauen abs.	Frauen in %	Ges.Pat. abs.	Ges.Pat. in %
Rektum	4	66,7	1	5,6	5	20,8
R/S-Üb.	1	16,7	1	5,6	2	8,3
Sigma	1	16,7	5	27,8	6	25,0
K.des.	0	0,0	1	5,6	1	4,2
Tr.+Fl.	0	0,0	5	27,8	5	20,8
K.asz.	0	0,0	2	11,1	2	8,3
Zökum	0	0,0	3	16,7	3	12,5
Summen*	6	100,1	18	100,2	24	99,9

Die Verteilung der Karzinome auf das linke und rechte Kolon zeigen die Tabellen 4a und 4b.

* Vergl. S. 9

Tab. 4a: Verteilung der Karzinome auf das linke und rechte Kolon bei Patienten beider Geschlechter zusammen

	ohne Chol abs.	ohne Chol in %	mit Chol abs.	mit Chol in %	zus. abs.	zus. in %
Li. Kolon	208	73,0	14	58,3	222	71,8
Re. Kolon	77	27,0	10	41,7	87	28,2
Summen	285	100,0	24	100,0	309	100,0

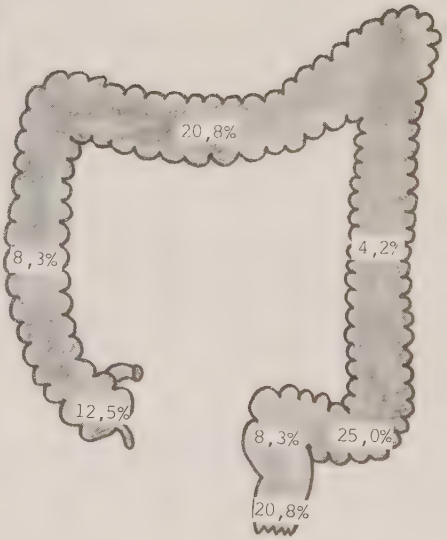
Tab. 4b: Verteilung der Karzinome auf das linke und rechte Kolon bei Männern und bei Frauen

	Männer			Frauen		
	ohne Chol	mit Chol	zus.	ohne Chol	mit Chol	zus.
Li.Kolon abs.	96	6	102	112	8	120
Li.Kolon in %	77,4	100,0	78,5	69,6	44,4	67,0
Re.Kolon abs.	28	0	28	49	10	59
Re.Kolon in %	22,6	0,0	21,5	30,4	55,6	33,0
Summen abs.	124	6	130	161	18	179
Summen in %	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Für die cholezystektomierten wie auch für die nicht cholezystektomierten Patienten beider Geschlechter zusammen ist die Verteilung der Karzinomlokalisationen nochmals in Abbildung 1 dargestellt.

Abb. 1: Verteilung der Kolonkarzinome auf die einzelnen Dickdarmabschnitte bei Patienten mit und ohne vorangegangene Cholezystektomie

Patienten ohne Cholezystektomie



Patienten mit Cholezystektomie

Einige Paare korrespondierender Prozentwerte aus den Tabellen 2, 3a und b, 4a und b erschienen hinsichtlich der Differenz zwischen beiden Einzelwerten auffällig und wurden näher statistisch untersucht.*

Diese Werte sind im Folgenden paarweise mit ihren 95%-Konfidenzintervallen (in Klammern) aufgeführt. Zu jedem Wertepaar ist der χ_c^2-Wert und das daraus resultierende Signifikanzniveau p für den χ_1^2-Test angegeben. Das Signifikanzniveau entspricht der Irrtumswahrscheinlichkeit, mit der die Nullhypothese, daß die Merkmale A und B unabhängig voneinander seien, verworfen wird.

Zu Tabelle 2:

1) Männer mit Karzinomen des Kolon transversum einschließlich Flexuren

   und

   Frauen mit Karzinomen des Kolon transversum einschließlich Flexuren:

   - Männer: 9/130 = 6,9% (3,2% - 12,8%),
   - Frauen: 21/179 = 11,7% (7,4% - 17,3%);
   - $\chi_c^2 = 1{,}48$: $p \triangleq 0{,}25$.

   Die Irrtumswahrscheinlichkeit für die Verwerfung der Nullhypothese beträgt höchstens 25%.

* nach den Empfehlungen des Biomathematischen Institutes der Universität Düsseldorf, vergl. S. 10

2) Männer mit Karzinomen des Zökum

und

Frauen mit Karzinomen des Zökum:

- Männer: 8/130 = 6,2% (2,7% - 11,8%),
- Frauen: 21/179 = 11„7% (7,4% - 17,3%);
- χ^2_c = 2,14: p $\leq$ 0,25.

Die Irrtumswahrscheinlichkeit für die Verwerfung der Nullhypothese beträgt höchstens 25%.

Zu den Tabellen 3a und b:

3) Männer mit Sigmakarzinomen ohne Cholezystektomie

und

Frauen mit Sigmakarzinomen ohne Cholezystektomie:

- Männer: 25/124 = 20,2% (13,3% - 28,3%),
- Frauen: 22/161 = 13,7% (8,8% - 20,1%);
- χ^2_c = 1,70: p $\leq$ 0,25.

Die Irrtumswahrscheinlichkeit für die Verwerfung der Nullhypothese beträgt höchstens 25%.

4) Männer mit Zökumkarzinomen ohne Cholezystektomie

und

Frauen mit Zökumkarzinomen ohne Cholezystektomie:

- Männer: 8/124 = 6,5% (2,9% - 12,8%),
- Frauen: 18/161 = 11,2% (6,8% - 17,2%);
- χ^2_c = 1,36: p $\leq$ 0,25.

Die Irrtumswahrscheinlichkeit für die Verwerfung der Nullhypothese beträgt höchstens 25%.

5) Frauen mit Rektumkarzinomen ohne Cholezystektomie

und

Frauen mit Rektumkarzinomen mit Cholezystektomie:

- ohne Chol.: 70/161 = 43,5% (36,0% - 51,8%),
- mit Chol.: 1/18 = 5,6% (0,1% - 27,3%);
- χ^2_c = 8,21 : p $\leq$ 0,005.

Die Irrtumswahrscheinlichkeit für die Verwerfung der Nullhypothese beträgt höchstens 0,5%. Damit ist das Ergebnis hochsignifikant.

6) Frauen mit Sigmakarzinomen ohne Cholezystektomie

und

Frauen mit Sigmakarzinomen mit Cholezystektomie:

- ohne Chol.: 22/161 = 13,7% (8,8% - 20,1%),
- mit Chol.: 5/18 = 27,8% (9,7% - 53,5%);
- χ^2_c = 1,54 : p $\leq$ 0,25.

Die Irrtumswahrscheinlichkeit für die Verwerfung der Nullhypothese beträgt höchstens 25%.

7) Frauen mit Karzinomen des Kolon transversum einschließlich Flexuren ohne Cholezystektomie

und

Frauen mit Karzinomen des Kolon transversum einschließlich Flexuren mit Cholezystektomie:

- ohne Chol.: 16/161 = 9,9% (5,8% - 15,8%),
- mit Chol.: 5/18 = 27,8% (9,7% - 53,5%);
- χ^2_c = 3,40 : p $\leq$ 0,1.

Die Irrtumswahrscheinlichkeit für die Verwerfung der Nullhypothese beträgt höchstens 10%.

8) Patienten beider Geschlechter mit Rektumkarzinomen ohne Cholezystektomie

und

Patienten beider Geschlechter mit Rektumkarzinomen mit Cholezystektomie:

- ohne Chol.: 126/285 = 44,2% (37,8% - 50,4%),
- mit Chol.: 5/24 = 20,8% (7,1% - 42,2%);
- χ^2_c = 4,04 : p $\leq$ 0,05.

Die Irrtumswahrscheinlichkeit für die Verwerfung der Nullhypothese beträgt höchstens 5%. Damit ist das Ergebnis deutlich signifikant.

9) Patienten beider Geschlechter mit Karzinomen des Kolon transversum einschließlich Flexuren ohne Cholezystektomie

und

Patienten beider Geschlechter mit Karzinomen des Kolon transversum einschließlich Flexuren mit Cholezystektomie:

- ohne Chol.: 25/285 = 8,8% (5,6% - 13,0%),
- mit Chol.: 5/24 = 20,8% (7,1% - 42,2%);
- χ^2_c = 2,43 : p $\leq$ 0,25.

Die Irrtumswahrscheinlichkeit für die Verwerfung der Nullhypothese beträgt höchstens 25%.

10) Männer mit Rektumkarzinomen mit Cholezystektomie

und

Frauen mit Rektumkarzinomen mit Cholezystektomie:

- Männer: 4/6 = 66,7% (22,3% - 95,7%),
- Frauen: 1/18 = 5,6% (0,1% - 27,3%);
- $\chi_c^2 = 6,82 : p \leq 0,01$.

Die Irrtumswahrscheinlichkeit für die Verwerfung der Nullhypothese beträgt höchstens 1%. Damit ist das Ergebnis hochsignifikant. Wegen der geringen Absolutzahlen in den einzelnen Patientengruppen ist dies aber mit Zurückhaltung zu bewerten.

Zu den Tabellen 4a und b:

11) Männer mit Karzinomen des linksseitigen Kolon

und

Frauen mit Karzinomen des linksseitigen Kolon:

- Männer: 102/130 = 78,5% (70,4% - 85,2%),
- Frauen: 120/179 = 67,0% (58,8% - 73,8%);
- $\chi_c^2 = 4,31 : p \leq 0,05$.

Die Irrtumswahrscheinlichkeit für die Verwerfung der Nullhypothese beträgt höchstens 5%. Damit ist das Ergebnis deutlich signifikant.

12) Frauen mit Karzinomen des linksseitigen Kolon ohne Cholezystektomie

und

Frauen mit Karzinomen des linksseitigen Kolon mit Cholezystektomie:

- ohne Chol.: 112/161 = 69,6% (62,1% - 77,1%),
- mit Chol.: 8/18 = 44,4% (21,5% - 69,2%);
- $\chi^2_c = 3,56 : p \leq 0,1$.

Die Irrtumswahrscheinlichkeit für die Verwerfung der Nullhypothese beträgt höchstens 10%.

13) Patienten beider Geschlechter mit Karzinomen des linksseitigen Kolon ohne Cholezystektomie

und

Patienten beider Geschlechter mit Karzinomen des linksseitigen Kolon mit Cholezystektomie:

- ohne Chol.: 208/285 = 73,0% (66,0% - 77,5%),
- mit Chol.: 14/24 = 58,3% (36,6% - 77,9%);
- $\chi^2_c = 1,68 : p \leq 0,25$.

Die Irrtumswahrscheinlichkeit für die Verwerfung der Nullhypothese beträgt höchstens 25%.

14) Männer mit Karzinomen des linksseitigen Kolon mit Cholezystektomie

und

Frauen mit Karzinomen des linksseitigen Kolon mit Cholezystektomie:

- Männer: 6/6 = 100% (54,1% - 100,0%),
- Frauen: 8/18 = 44,4% (21,5% - 69,2%);
- $\chi^2_c = 3,66 : p \leq 0,1$.

Die Irrtumswahrscheinlichkeit für die Verwerfung der Nullhypothese beträgt höchstens 10%.

Die erhaltenen Daten zeigen, daß das Rektum mit rund 40% aller Fälle am weitaus häufigsten vom Karzinom befallen war, in deutlichem Abstand gefolgt vom Sigma, das in knapp 20% den Tumorsitz darstellte. Auf das Kolon transversum einschließlich Flexuren, das Kolon aszendens und das Zökum entfielen jeweils knapp 10%, auf den rekto-sigmoidalen Übergang und das Kolon deszendens jeweils um 5% der Kolonkarzinome. In mehr als 70% war der linksseitige Dickdarm vom Krebs betroffen und nur in weniger als 30% der rechtsseitige.

In der Lokalisationsverteilung bestanden Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen sowie zwischen cholezystektomierten und nicht cholezystektomierten Patienten.

Die Frauen in unserem Krankengut waren seltener an Karzinomen des linksseitigen Kolon und häufiger an Karzinomen des rechtsseitigen Kolon erkrankt als die Männer. Die Abhängigkeit der Tumorlokalisation vom Geschlecht des Patienten zeigte sich im χ^2-Test am deutlichsten für das Wertepaar 11) ($p \leq 0,05$). Weitere Hinweise auf diese Abhängigkeit erhielten wir aus den weniger signifikanten Ergebnissen der χ^2-Testung der Wertpaare 1),2),3,)4,)10) und 14).

Außerdem wiesen die cholezystektomierten Patienten weniger linksseitige und mehr rechtsseitige Kolonkarzinome auf als die nicht cholezystektomierten. Die Abhängigkeit der Tumorlokalisation von der operativen Gallenblasenanamnese war im χ^2-Test hochsignifikant ($p \leq 0{,}005$) für die Frauen des Wertpaares 5). Mit geringerer Signifikanz zeigte sich diese Abhängigkeit auch in der χ^2-Testung der Wertpaare 6),7),8),9),12) und 13).

c) Die Altersverteilung der Kolonkarzinomträger beider Geschlechter ist mit und ohne Berücksichtigung der Cholezystektomieanamnese in Tabelle 4 dargestellt.

Tab. 4: Altersverteilung der Kolonkarzinomträger beider Geschlechter mit und ohne Berücksichtigung des Gallenblasenstatus

	Lebensalter in Jahren							
Patienten(%)	bis 29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	ab 90
a) ohne Chol.	0,4%	1,4	5,3	13,3	31,9	37,9	9,8	0,0
b) mit Chol.	0,0%	0,0	0,0	12,5	20,8	50,0	16,7	0,0
c) zusammen	0,3%	1,3	4,9	13,3	31,1	38,8	10,4	0,0

Die Mediane und die Spannweiten der 3 Altersverteilungen der Tabelle 4 sind nachfolgend aufgeführt:

a) Median: 69 Jahre, Spannweite: 89-15 = 74 Jahre;

b) Median: 71 Jahre, Spannweite: 88-52 = 36 Jahre;

c) Median: 69 Jahre, Spannweite: 89-15 = 74 Jahre.

Die Altersverteilungen der an einem Kolonkarzinom erkrankten Männer und Frauen mit und ohne Berücksichtigung der Cholezystektomieanamnese sind den Tabellen 5 und 6 zu entnehmen.

Tab. 5: Altersverteilung der Männer mit Kolonkarzinomen mit und ohne Cholezystektomie in der Anamnese

	Alter in Jahren							
Männer (%)	bis 29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	ab 90
a) ohne Chol.	0,0%	1,6	4,8	13,7	29,8	42,7	7,3	0,0
b) mit Chol.	0,0%	0,0	0,0	16,7	0,0	83,3	0,0	0,0
c) zusammen	0,0%	1,5	4,6	13,8	28,5	44,6	6,9	0,0

Für die 3 Altersverteilungen der Tabelle 5 sind die Mediane und die Spannweiten nachfolgend genannt:

a) Median: 69,5 Jahre, Spannweite: 89-36 = 53 Jahre;
b) Median: 73 Jahre, Spannweite: 76-59 = 17 Jahre;
c) Median: 70 Jahre, Spannweite: 89-36 = 53 Jahre.

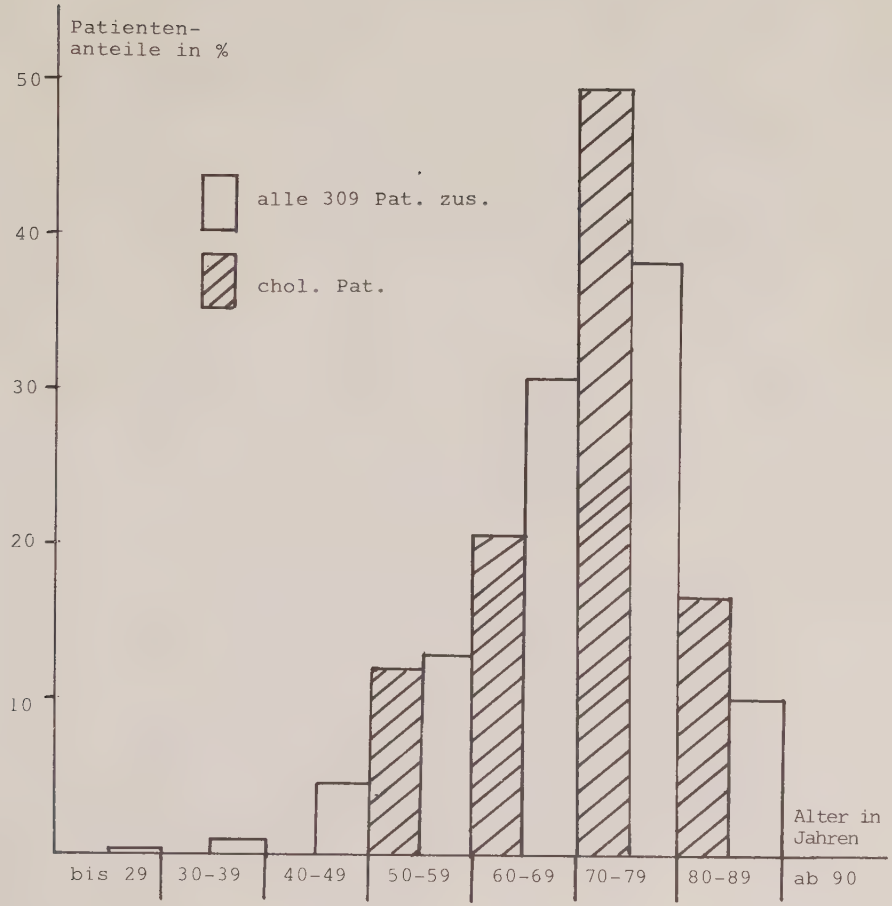
Tab. 6: Altersverteilung der Frauen mit Kolonkarzinomen mit und ohne Cholezystektomie in der Anamnese

	Alter in Jahren							
Frauen (%)	bis 29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	ab 90
a) ohne Chol.	0,6%	1,2	5,6	13,0	33,5	34,2	11,8	0,0
b) mit Chol.	0,0%	0,0	0,0	11,1	27,8	38,9	22,2	0,0
c) zusammen	0,6%	1,1	5,0	12,8	33,0	34,6	12,8	0,0

Für die 3 Altersverteilungen der Tabelle 6 sind die Mediane und die Spannweiten im Folgenden angegeben:
a) Median: 69 Jahre, Spannweite: 87-15 = 72 Jahre;
b) Median: 70 Jahre, Spannweite: 88-52 = 36 Jahre;
c) Median: 69 Jahre, Spannweite: 88-15 = 73 Jahre.

Die Altersverteilung des gesamten Patientengutes sowie die der 24 cholezystektomierten Kolonkarzinomträger sind in der Abbildung 2 veranschaulicht.

Abb. 2: Altersverteilung der 309 Kolonkarzinompatienten (offene Säulen) und der 24 cholezystektomierten Kolonkarzinomträger (schraffierte Säulen)



Zusammengefaßt wiesen die Altersverteilungen für die cholezystektomierten und nicht cholezystektomierten Männer und Frauen hinsichtlich der Spannweiten und der prozentualen Patientenanteile in den einzelnen 10-Jahresklassen gewisse Unterschiede auf. Die Mediane als die wichtigsten Vergleichswerte gruppierten sich aber sehr eng um einen Altersgipfel von etwa 70 Jahren. Somit waren die Unterschiede in den Altersverteilungen der verschiedenen Patientengruppen letztlich unwesentlich.

d) Für die cholezystektomierten Kolonkarzinompatienten sind nachfolgend Mittelwerte und Spannweiten der Jahresdifferenzen zwischen Gallenblasen- und Dickdarmoperation angegeben.

a) Männer: Mittelwert = 12,2 Jahre,
Spannweite = 32-2 = 30 Jahre;
b) Frauen: Mittelwert = 14,2 Jahre,
Spannweite = 58-1 = 57 Jahre;
c) zusammen: Mittelwert = 13,7 Jahre,
Spannweite = 58-1 = 57 Jahre.

Im Mittel lag somit etwas mehr als 1 Jahrzehnt zwischen beiden Operationen. Dabei waren insgesamt 5 Patienten innerhalb der letzten 3 Jahre vor der Kolonkarzinomoperation cholezystektomiert worden.

e) Zur Aufteilung der Kolontumorfälle in solche mit Adeno- und solche mit Nicht-Adenokarzinomen sind nachfolgend einige Daten aufgeführt:

Kolonkarzinome der Männer:

- ohne Chol.:	118/124	=	95,2% Adenokarzinome,
	6/124	=	4,8% Nicht-Adenokarzinome;
- mit Chol.:	6/6	=	100,0% Adenokarzinome,
	0/6	=	0,0% Nicht-Adenokarzinome;
- zusammen :	124/130	=	95,4% Adenokarzinome,
	6/130	=	4,6% Nicht-Adenokarzinome.

Kolonkarzinome der Frauen:

- ohne Chol.:	153/161	=	95,0% Adenokarzinome,
	8/161	=	5,0% Nicht-Adenokarzinome;
- mit Chol.:	18/18	=	100,0% Adenokarzinome,
	0/18	=	0,0% Nicht-Adenokarzinome;
- zusammen :	171/179	=	95,5% Adenokarzinome,
	8/179	=	4,5% Nicht-Adenokarzinome.

Kolonkarzinome der Patienten beider Geschlechter:

- ohne Chol.:	271/285	=	95,1% Adenokarzinome,
	14/285	=	4,9% Nicht-Adenokarzinome;
- mit Chol.:	24/24	=	100,0% Adenokarzinome,
	0/24	=	0,0% Nicht-Adenokarzinome;
- zusammen :	295/309	=	95,5% Adenokarzinome,
	14/309	=	4,5% Nicht-Adenokarzinome.

Es handelte sich also in etwa 95% aller Fälle von Kolonkarzinom um Adenokarzinome und nur in etwa 5% um Karzinome anderer Differenzierung (solide Karzinome, anaplastische Karzinome, Karzinome ohne nähere Differenzierungsangabe). Dabei gab es zwischen Männern und Frauen keine nennenswerten Unterschiede. Die Kolonkarzinome der cholezystektomierten Männer und Frauen waren in 100% Adenokarzinome.

f) Die Fälle mit Doppelkarzinomen sollen zum Schluß gesondert betrachtet werden.

In der folgenden Aufstellung sind die 6 Patienten genannt, bei denen gleichzeitig mit dem Kolonkarzinom noch ein zweiter Tumor außerhalb des Dickdarms mit eigener Gewebedifferenzierung diagnostiziert und histologisch gesichert und die Frage eines Doppeltumors angesprochen worden war.

1) Pat., ♂, 70 J.: Zökumkarzinom und Karzinom des Antrum;
2) Pat., ♀, 70 J.: Karzinom des rekto-sigmoidalen Überganges und Granulosa-/Thekazelltumor des Ovars;
3) Pat., ♀, 80 J.: Rektumkarzinom und Karzinom des Uterus;
4) Pat., ♀, 75 J.: Karzinom des Kolon aszendens und Karzinoid des terminalen Ileum;
5) Pat., ♀, 64 J.: Zökumkarzinom und Karzinom des Magens;
6) Pat., ♀, 83 J.: Zökumkarzinom und Karzinom der Mamma.

Patientin Nr. 4 wies eine Cholezystektomie in der Anamnese auf.

Im Folgenden sind die 7 Patienten, bei denen gleichzeitig 2 getrennte Karzinome des Dickdarms diagnostiziert worden waren, aufgeführt.

1) Pat., ♂, 71 J.: Karzinom des Rektum und Sigma;

2) Pat., ♂, 63 J.: 2 Karzinome des Kolon deszendens;
3) Pat., ♀, 50 J.: 2 Karzinome des Sigma;
4) Pat., ♀, 74 J.: Karzinom des Zökum und Kolon transversum;
5) Pat., ♀, 78 J.: Karzinom des Rektum und Sigma;
6) Pat., ♀, 57 J.: Karzinom des Rektum und Sigma;
7) Pat., ♀, 55 J.: 2 Karzinome des Sigma.

Bei keinem dieser 7 Fälle fand sich eine Cholezystektomie in der Vorgeschichte. Die Altersverteilung der 7 Patienten wies bei einer Spannweite von 78-50 = 28 Jahren einen Median von 63 Jahren auf. Damit lag der Altersgipfel der Träger von Dickdarmdoppeltumoren etwas niedriger als der von Patienten mit einfachem Kolonkarzinom. In allen Fällen mit Kolondoppeltumoren handelte es sich um Adenokarzinome.

g) Unsere wichtigsten Ergebnisse sind im Folgenden noch einmal zusammengefaßt.

1) Von den 309 untersuchten Patienten mit Kolonkarzinom waren 42,1% Männer und 57,9% Frauen.

2) Von den männlichen Kolonkarzinomträgern hatten 4,6%, von den weiblichen 10,1% eine Cholezystektomie in der Anamnese.

3) Die Kolonkarzinome hatten in mehr als 70% das linksseitige Kolon (Rektum bis Kolon deszendens), in etwa 40% das Rektum und in weniger als 30% das rechtsseitige Kolon (linke Flexur bis Zökum) befallen.

4) Die Frauen wiesen mehr rechtsseitig gelegene Kolonkarzinome auf als die Männer. Die Abhängigkeit der Tumorlokalisation vom Geschlecht des Patienten zeigte sich im χ^2-Test mit Signifikanzen bis zu $p \leq 0{,}05$.

   Bei den cholezystektomierten Patienten kamen mehr rechtsseitige Kolonkarzinome vor als bei den nicht cholezystektomierten. Die Abhängigkeit der Tumorlokalisation vom operativen Gallenblasenstatus zeigte sich im χ^2-Test mit Signifikanzen bis zu $p \leq 0{,}005$. Am deutlichsten war diese Abhängigkeit bei den Frauen.

5) Die Mediane der Altersverteilung lagen in den verschiedenen Patientengruppen in einem Bereich von 69 bis 73 Jahren. Der Wert für die Cholezystektomierten war nicht niedriger als der für die nicht Cholezystektomierten.

6) Bei den cholezystektomierten Patienten lag zwischen der Gallenblasen- und der Dickdarmoperation im Mittel etwas mehr als 1 Jahrzehnt.

7) Von allen Karzinomen waren etwa 95% Adeno-, 5% Nicht-Adenokarzinome; bei den Cholezystektomierten waren 100% Adenokarzinome.

8) Von den 7 Patienten mit Doppelkarzinomen des Kolon war keiner cholezystektomiert.

Diskussion

I. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, denen die Auswertung der Krankengeschichten von 309 Kolonkarzinompatienten zugrunde liegt, stützen die in letzter Zeit wiederholt geäußerte Annahme, daß die Cholezystektomie das Auftreten von Kolonkarzinomen beeinflußt (1,8,32,41,59,60,61,62,63,64,67).

a) Das wichtigste Resultat der eigenen Nachforschungen ist die Beobachtung, daß die Verteilung der Kolonkarzinome auf die verschiedenen Dickdarmabschnitte bei Patienten mit zuvor durchgeführter Gallenblasenentfernung verändert war. Patienten mit einer Cholezystektomie in der Vorgeschichte wiesen häufiger einen rechtsseitigen und seltener einen linksseitigen Karzinombefall des Dickdarms auf als nicht cholezystektomierte Patienten.

Für die Karzinome des Rektum beim weiblichen Geschlecht zeigte sich diese Abhängigkeit der Tumorlokalisation von der operativen Gallenblasenanamnese im χ^2-Test mit hoher Signifikanz ($p \leq 0{,}005$). Auch bei anderen Kolonabschnitten ließ sich ein vermehrter Karzinombefall des proximalen auf Kosten des distalen Kolon bei den Cholezystektomierten beobachten. Die Ergebnisse bei der χ^2-Testung waren aber weniger signifikant. Bei den männlichen Patienten zeigte sich dieser Zusammenhang nicht.

Über ähnliche Beobachtungen einer cholezystektomieassoziierten Proximalwärtsverschiebung in der Verteilung der Kolonkarzinome berichteten in den

letzten Jahren mehrere Autoren vor allem des englischen Sprachraumes (8,32,33,41,61,62,63,64).

Andere Autoren konnten dagegen eine derartige Verteilungsmodifikation nicht beobachten (7,37,38). Turnbull et al. (60) fanden sogar ein vermehrtes Auftreten linksseitiger Kolonkarzinome nach Cholezystektomie in ihrem Krankengut.

Unsere Beobachtung einer deutlichen Proximalwärtsverschiebung der Kolontumoren nach Cholezystektomie ausschließlich beim weiblichen Geschlecht entspricht den Ergebnissen von Linos et al. (32), Weitz et al. (64) und Capron et al. (8), die ebenfalls nur bei den weiblichen Patienten eine signifikante Assoziation zwischen Cholezystektomie und Kolonkarzinom fanden.

b) An der Cholezystektomiertenrate des Gesamtkrankengutes hatten die Frauen den weitaus größten Anteil. Von ihnen waren 10,1% cholezystektomiert, während dies bei den Männern nur in 4,6 % der Fall war. Ähnliche Verhältnisse fanden auch andere Autoren (23,32,38,59,60).

c) Aus der Literatur ist bekannt, daß Frauen - auch ohne Cholezystektomie in der Anamnese - stärker zu Karzinomen des rechtsseitigen Kolon neigen als Männer (33,39). Diese Beobachtung konnten wir durch die eigenen Untersuchungen bestätigen.

d) Zur Altersverteilung der Kolonkarzinompatienten in unserem Krankengut ließen sich in der Literatur kaum Vergleichszahlen finden. Bei den Wuppertaler

Patienten lagen sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen die Mediane der Altersverteilung mit sehr geringer Streubreite bei ca. 70 Jahren, gleichgültig, ob eine Cholezystektomie in der Anamnese vorhanden war oder nicht.

Peters und Keimes (41) hatten gefunden, daß Patienten mit einer Gallenblasenoperation in der Vorgeschichte durchschnittlich 10 Jahre früher am Dickdarmkrebs erkrankt waren als solche ohne entsprechende Anamnese. Diesen Befund konnten wir nicht bestätigen.

Der Altersgipfel der Kolonkarzinomträger lag in der vorliegenden Untersuchung im Bereich des allgemein bekannten Hauptdispositionsalters für diese Tumorart (15). Im Vergleich zu den wenigen zur Verfügung stehenden Altersverteilungswerten in ähnlichen Studien (38,41) war der Anteil über 80-jähriger Patienten jedoch in Wuppertal besonders hoch.

Da die Sterberate der Männer in dieser hohen Altersklasse höher liegt als die der Frauen, erklärt sich das Überwiegen der Frauen in unserem Krankengut mit ca. 58% aller Patienten. In anderen Krankenstatistiken waren Männer und Frauen etwa gleich häufig betroffen (23,37,38), oder die Männer überwogen sogar (8,60). Eine Kolonkarzinom-Sterbestatistik aus jüngster Zeit (12) zeigte dagegen ein Geschlechterverhältnis wie die eigene Arbeit.

e) Wenig brauchbar erscheint der Wert, den wir zur Charakterisierung des Zeitintervalls zwischen Gallenblasen- und Dickdarmoperation als Mittelwert berechneten. Er lag bei etwas mehr als einem Jahrzehnt. Entsprechende Ermittlungen anderer Autoren sind teils ähnlich, teils abweichend (32,59,60,62,63). Auch sie dürften wegen der großen Verteilungsbreiten kaum verwertbar sein.

f) Hinsichtlich der histologischen Differenzierung der Dickdarmkarzinome stellten Peters und Keimes (41) ein Überwiegen wenig differenzierter bzw. entdifferenzierter Tumoren bei Cholezystektomierten heraus. Dieser Befund konnte durch unsere Untersuchungen nicht bestätigt werden.

Es zeigte sich vielmehr, daß bei Patienten ohne vorherige Gallenblasenentfernung ganz überwiegend und bei denen mit vorangegangener Gallenblasenentfernung ausschließlich Karzinome von adenomatöser Struktur im Dickdarm auftraten. Bei den letztgenannten Patienten war somit keine verstärkte Neigung zu außergewöhnlichen oder entdifferenzierten Tumorformen zu beobachten. Übrigens fand sich unter den Cholezystektomierten auch kein Patient mit Mehrfachkarzinomen des Kolon.

Da zur Auswertung der Histologiebefunde keine hinsichtlich Ausführlichkeit und Nomenklatur einheitlichen Pathologieberichte vorhanden waren, konnte aber zu den Ergebnissen der Literatur, die Differenzierung und Stadieneinteilung der Kolon-

karzinome betreffen (32,41), nicht in wünschenswertem Umfang Stellung genommen werden.

g) Neben den zahlreichen Autoren, die in ihren klinisch-statistischen Untersuchungen einen statistischen Zusammenhang zwischen Cholezystektomie und späterem Auftreten von Kolonkarzinomen fanden, gibt es aber auch Autoren, die mit ähnlichen Untersuchungsmethoden einen solchen nicht bestätigen konnten (7,23,27).

II. Es gibt auch eine Reihe von Einwänden dagegen, einen statistisch gefundenen Zusammenhang zwischen dem Karzinom rechtsliegender Dickdarmabschnitte und einer vorangegangenen Cholezystektomie als kausales Phänomen zu deuten.

So könnte angenommen werden, daß manche Patienten mit rechtsseitigem Dickdarmkrebs nur deshalb eine Cholezystektomie in ihrer Vorgeschichte aufweisen, weil bei ihnen eine blande Cholelithiasis fälschlich für die Krankheitssymptome verantwortlich gemacht wurde, die schon durch das rechtsseitige Kolonkarzinom hervorgerufen worden waren (62). Unter diesem Aspekt sind möglicherweise drei der Wuppertaler Patienten zu sehen, die innerhalb der letzten drei Jahre vor der Operation eines rechtsseitigen Kolontumors cholezystektomiert worden waren.

Vielleicht wird auch bei Patienten mit Beschwerden im rechten Abdomen bei der Anamneseerhebung eher nach einer früher durchgeführten Cholezystektomie

geforscht und diese notiert als bei einer links-abdominellen Symptomatik (62). Diese Möglichkeit einer Ergebnisverfälschung dürfte allerdings in der vorliegenden Untersuchung kaum ins Gewicht fallen, da genügend ausführliche anamnestische Angaben zur Auswertung verfügbar waren.

Die statistisch gefundene Zunahme rechtsseitiger Kolonkarzinome nach Cholezystektomie könnte schließlich auch dadurch bedingt sein, daß bei cholezystektomierten Patienten verstärkt auf rechts-abdominelle Veränderungen geachtet wird, so daß bei ihnen Karzinome des proximalen Dickdarms besonders häufig und frühzeitig diagnostiziert werden (3).

III. Über die Ursache eines kausalen Zusammenhangs zwischen operativer Gallenblasenentfernung und später auftretendem Dickdarmkrebs wurden in der Literatur verschiedene Vorstellungen entwickelt.

a) Eine Hypothese geht davon aus, daß nicht die Cholezystektomie als solche das Auftreten eines Kolonkarzinoms begünstige, sondern daß die Cholelithiasis und das Dickdarmkarzinom gemeinsame Ursachen hätten (8,41,64).

Für diese Erklärungsmöglichkeit sprechen viele, teils epidemiologisch orientierte Arbeiten, in denen Ernährungsfaktoren in den Mittelpunkt der Diskussion um die Genese des Kolonkarzinoms gestellt werden (4,5,6,20,21,25,28,42,44,45,46,48, 68,69). Dabei werden hoher Fettkonsum und mangelnde Zufuhr von Ballaststoffen, wie sie für die Nahrung

in hochzivilisierten Ländern typisch sind, sowie der Einfluß der Gallensäuren und ihrer anaerobbakteriellen Abbauprodukte besonders angeschuldigt.

Die Ernährungstheorie der Dickdarmkrebsentstehung läßt sich folgendermaßen zusammenfassen: Hoher Fettkonsum führt zu einem verstärkten Gallefluß und zu pathologischen Veränderungen der Bakterienflora im Darm. Dadurch entstehen im Kolon vermehrt Gallensäureabbauprodukte. Diese weisen zum Teil epithelproliferative, kokarzinogene oder karzinogene Potenzen auf, was schon 1940 beobachtet worden war (9) und danach mehrfach bestätigt wurde (13,20,46, 47,52). Die vermehrten karzinogenen Gallensäureabbauprodukte rufen im Kolon Karzinome hervor. Faserhaltige Nahrungsbestandteile können die Darmmukosa gegen diese Stoffe schützen, indem sie die Stuhlpassage beschleunigen und den Darminhalt verdünnen. Ferner können sie den Gallensäureabbau vermindern. Bei mangelnder Ballaststoffzufuhr fehlt dieser Schutz.

Allerdings wurde die kolonkarzinogene Wirkung der Gallensäuren aufgrund tierexperimenteller Ergebnisse auch angezweifelt (10,11).

Fettreiche, faserarme Ernährung und Veränderungen im Gallensäurenmetabolismus werden nicht nur für die Entstehung des Dickdarmkrebses, sondern auch für die Gallensteinbildung als ätiologisch wichtige Faktoren in Betracht gezogen (2,14,17,22,55). Eine positive statistische Korrelation zwischen der

Cholelithiasis und dem Kolonkarzinom wurde aufgrund von Sektionsstatistiken einerseits angenommen (64), von anderen Autoren aber abgelehnt (14).

b) In einer ganz anders gearteten Hypothese wird der Zusammenhang zwischen Cholezystektomie und Dickdarmkarzinom als Folge einer Suppression krebsverhütender körpereigener Abwehrmechanismen durch die Gallenblasenoperation als solche gesehen (41). Sie stützt sich auf Untersuchungen von Salo und Eskola (49), die bei Patienten nach operativer Gallenblasenentfernung kurzfristige Veränderungen von Leukozytenzahl und -funktion beobachteten.

Eine solche postoperative Immunsuppression dürfte am ehesten anästhesiologisch oder operationstraumatisch bedingt und damit hinsichtlich der Art des chirurgischen Eingriffes unspezifisch sein. Deshalb müßten, falls die gefundenen Veränderungen des Immunsystems wirklich Bedeutung für die Kolonkarzinogenese haben sollten, auch zwischen anderen Operationen und dem Dickdarmkrebs statistische Zusammenhänge gefunden werden. Entsprechende Untersuchungen haben zu widersprüchlichen Ergebnissen geführt (38,62).

c) Als weitere Möglichkeit für den ursächlichen Zusammenhang zwischen Cholezystektomie und Kolonkarzinom wird der Verlust der resorptiven Funktion der Gallenblase diskutiert (41). Es hat sich gezeigt, daß die Gallenblasenwand in der Lage ist, verschiedene organische und anorganische Stoffe zu absorbieren und sie dadurch einer schnellen Ausscheidung über die Nieren zuzuführen (40).

Es erscheint vorstellbar, daß Karzinogene oder deren Vorstufen auf diese Weise an einem pathogenen Kontakt mit der Kolonmukosa gehindert werden. Nach Fortfall der resorptiven Funktion der Gallenblase wäre nach dieser Theorie der Dickdarm erhöhten Konzentrationen von karzinogenen Substanzen ausgesetzt, was ein vermehrtes Auftreten von Tumoren erklären könnte.

Malhotra (36) führt die Bikarbonatresorption aus der Galle als wichtige Leistung der Gallenblasenwand an. Die stärker alkalische Lebergalle nach Cholezystektomie erklärt seiner Meinung nach Zellschädigungen und die schließliche Karzinomentstehung im Dickdarm.

d) Die zur Zeit am besten untermauerte Hypothese für einen kausalen Zusammenhang zwischen Cholezystektomie und Kolonkarzinom betrifft die durch die Cholezystektomie bedingten Veränderungen im Gallensäurenmetabolismus.

Unter physiologischen Verhältnissen werden die in der Leber synthetisierten primären Gallensäuren - beim Menschen Cholsäure und Chenodesoxycholsäure - in konjugierter Form zusammen mit anderen Gallenbestandteilen zunächst in der Gallenblase gespeichert. Bei der Nahrungsaufnahme werden sie dann durch Cholezystokininstimulation in das Duodenum abgegeben. Am Ende der Dünndarmpassage erfolgt im terminalen Ileum eine Rückresorption über den enterohepatischen Kreislauf in die Leber.

Normalerweise gelangen nur geringe Mengen von Gallensäuren in den Dickdarm. Sie unterliegen dort ver-

schiedenen bakteriell-enzymatischen Einwirkungen, besonders der Dekonjugation und der Dehydroxylation, wobei sekundäre Gallensäuren - beim Menschen hauptsächlich Desoxycholsäure und Lithocholsäure - entstehen. Diese werden teils resorbiert, teils mit dem Stuhl ausgeschieden (20,34,55,65).

Nach operativer Entfernung der Gallenblase können Gallensäuren nicht mehr gespeichert und nur bei entsprechendem Bedarf in die Verdauungsvorgänge eingeschleust werden. Sie fließen andauernd und unabhängig von der Nahrungszufuhr in den Intestinaltrakt. Dort werden sie vermehrt bakteriell umgewandelt, rezirkulieren häufiger im enterohepatischen Kreislauf und hemmen damit ihre eigene Neusynthese in der Leber. Dadurch wird der Gallensäurepool reduziert und erhält unphysiologisch hohe Anteile von sekundären und atypischen Gallensäuren. Diese kommen vermehrt mit der Dickdarmmukosa in Kontakt (2,35,43).

Bedenkt man den hohen Stellenwert, der den Gallensäuren und ihren anaerob-bakteriellen Metaboliten in der Kolonkarzinogenese beigemessen wird (9,13, 26,46,47,52), so erscheint es demnach einleuchtend, daß nach einer Cholezystektomie vermehrt Dickdarmkarzinome auftreten können. Im Tierexperiment wurde entsprechend nach operativer Gallenblasenentfernung eine Steigerung der durch Dimethylhydrazin induzierten Kolonkarzinogenese beobachtet (67).

Van der Werf et al. (66) untersuchten Patienten mit adenomatösen Dickdarmpolypen, die als präkan-

zeröse Läsionen gelten. Sie fanden dabei Veränderungen im Gallensäurenstoffwechsel, wie sie auch bei Cholezystektomierten vorkommen. In diesen Veränderungen sehen sie Indikatoren für das erhöhte Kolonkarzinomrisiko in beiden Gruppen.

Die Konzentration von karzinogenen Substanzen aus dem Gallensäurenstoffwechsel dürfte im distalen Kolon wegen der bereits abgelaufenen Resorptionsvorgänge niedriger als im proximalen sein. Dies würde auch die Verschiebung der Tumoren in den rechtsseitigen Dickdarm nach Cholezystektomie erklären.

IV. Es erhebt sich die Frage, ob aus den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchungen und der Literatur Konsequenzen für die Praxis gezogen werden können.

In unserem Krankengut hat sich zwar eine Häufung von proximal gelegenen Kolonkarzinomen nach vorausgegangener Cholezystektomie gezeigt, bei zahlreichen kontrollierten Studien wurden aber nur bedingte oder geringfügige, zum Teil sogar keine Erhöhungen des Kolonkrebsrisikos nach Gallenblasenoperation gefunden (7,8,27,32,60,61,62,63,64). Auch müssen die angegebenen Möglichkeiten einer kausalen Fehlinterpretation der statistischen Ergebnisse berücksichtigt werden.

a) Deshalb wäre es sicherlich verfrüht, als Konsequenz die Cholezystektomie durch alternative Behandlungsverfahren ersetzen zu wollen.

Als Ausweichmethode käme zur Therapie der Chole-

lithiasis heute vor allem die orale Verabreichung von Chenodesoxycholsäure oder deren Abkömmling Ursodesoxycholsäure in Frage. Sie kann über eine Vergrößerung eines abnorm kleinen Gallensäurepools und die Hemmung der Cholesterinsynthese in der Leber zur Steinauflösung führen.

Diese Behandlungsart ist aber nur in Fällen von kalkfreien Cholesterinsteinen bei funktionstüchtiger Gallenblase erfolgversprechend. Ferner ist sie durch eine lange Behandlungsdauer, verschiedene Nebenwirkungen und eine hohe Versager- und Rezidivquote belastet (31,53,56,57,58). Außerdem wurden bei der kontinuierlichen oralen Verabreichung von Chenodesoxycholsäure im Tierversuch kokarzinogene Eigenschaften beobachtet (50).

b) Und doch lassen sich praktische Folgerungen aus den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit ableiten:

Bei Patienten - besonders des weiblichen Geschlechts - die in ihrer Vorgeschichte eine Gallenblasenoperation aufweisen, ist offensichtlich mit einem vermehrten Auftreten rechtsseitiger Dickdarmkarzinome zu rechnen. Bei cholezystektomierten Frauen im mittleren und höheren Lebensalter muß deswegen auf frühe Symptome eines proximal lokalisierten Kolontumors besonders geachtet werden. Die Indikation zur totalen Koloskopie als einziger verläßlicher Methode zur Erfassung von Frühstadien des Kolonkarzinoms sollte gerade bei dieser Patientengruppe großzügig gestellt werden.

Zusammenfassung

In den letzten Jahren ist in der Literatur wiederholt auf einen möglicherweise bestehenden Zusammenhang zwischen der Cholezystektomie und einem später auftretenden Kolonkarzinom hingewiesen worden. Um diese Frage am eigenen Krankengut zu überprüfen, wurden die Krankengeschichten von 309 in den Jahren 1973 bis 1980 an Dickdarmkrebs operierten Patienten des Krankenhauses St. Josef in Wuppertal mittels statistischer Methoden ausgewertet.

Dabei fand sich bei denjenigen Patienten mit Kolonkarzinom, die eine Cholezystektomie in ihrer Anamnese aufwiesen, gegenüber den nicht zuvor cholezystektomierten Kolonkarzinompatienten eine Verschiebung der Lokalisationsverteilung der Karzinome zu den proximalen Dickdarmabschnitten. Diese Abhängigkeit der Tumorlokalisation vom operativen Gallenblasenstatus zeigte sich im χ^2-Test am deutlichsten bei den weiblichen Karzinomträgern.

Ein Auftreten der Kolontumoren zu einem früheren Zeitpunkt oder ein erhöhter Anteil wenig differenzierter und entdifferenzierter Karzinomformen bei den Cholezystektomierten gegenüber den nicht Cholezystektomierten wurde nicht beobachtet.

Zur ursächlichen Erklärung des Zusammenhangs zwischen Gallenblasenentfernung und Dickdarmkrebs werden in der Literatur verschiedene Möglichkeiten diskutiert:

1. Gemeinsame Ursachen für Cholelithiasis und Kolonkarzinom;
2. Suppression körpereigener krebsverhütender Abwehrmechanismen durch die Cholezystektomie;
3. Fortfall der karzinogen-resorptiven und damit dickdarm-protektiven Funktion der Gallenblasenmukosa nach Cholezystektomie;
4. Veränderungen im Gallensäurenstoffwechsel mit vermehrter Bildung kolonkarzinogener bakterieller Gallensäurenabbauprodukte nach Cholezystektomie.

Die letztgenannte Hypothese erscheint am einleuchtendsten. Sie würde auch die Proximalverschiebung der Kolonkarzinomverteilung bei Cholezystektomierten erklären.

Eine Deutung des diskutierten Zusammenhanges als rein statistisches, nicht kausales Phänomen muß ebenfalls erwogen werden.

Aus unseren Untersuchungsergebnissen läßt sich unter Berücksichtigung der entsprechenden Literatur der Schluß ziehen, daß bei cholezystektomierten Patienten höheren Alters, insbesondere beim weiblichen Geschlecht, mit einem vermehrten Auftreten von Karzinomen des proximalen Kolon gerechnet werden muß. Bei entsprechender Symptomatik sollte deswegen frühzeitig eine totale Koloskopie durchgeführt werden, um eventuell vorhandene Karzinome der rechtsseitigen Kolonabschnitte möglichst früh zu erfassen.

Literaturverzeichnis

1) Allende, H.D., F.V. Ona: Gallbladder disease: Risk factor for colorectal carcinoma ? Gastroenterology 80, (1981), 1099

2) Almond, H.R., Z.R. Vlahcevic, C.C. Bell et al.: Bile acid pools, kinetics and biliary lipid composition before and after cholecystectomy. New Engl. J. Med. 289, (1973), 1213

3) Barker, W.H.: Cholecystectomy and colon cancer. Lancet II, (1981), 986

4) Burdette, W.J.: Colorectal carcinogenesis. Cancer (Suppl.) 34, (1974), 872

5) Burkitt, D.P.: Epidemiology of cancer of the colon and rectum. Cancer (Phil.) 28, (1971), 3

6) Burkitt, D.P., A.R.P. Walker, N.S. Painter: Effect of dietary fibre on stools and transit-times, and its role in the causation of disease. Lancet II, (1972), 1408

7) Caprilli, R., A. Pietroiusti, P. Chierchini et al.: Cholecystectomy and colorectal cancer. A retrospective study. Ital. J. Gastroenterol. 13, (1981), 46 (Abstrakt)

8) Capron, J.-P., J. Delamarre, J. Canarelli et al.: Does cholecystectomy predispose to the development of colorectal cancer ? Gastroent. clin. Biol. 2, (1978), 384

9) Cook, J.W., E.L. Kennaway, N.M. Kennaway: Production of tumours in mice by deoxycholic acid. Nature (London) 145, (1940), 627

10) Cruse, J.P., M.R. Lewin, C.G. Clark: The effects of cholic acid and bile salt binding agents on 1,2-dimethylhydrazine-induced colon carcinogenesis in the rat. Carcinogenes. 2, (1981), 439 (Abstrakt)

11) Cruse, J.P., M.R. Lewin, G.P. Ferulano, C.G. Clark: Experimental evidence against the bile salt theory of colon carcinogenesis. Eur. Surg. Res. 13, (1981), 117 (Abstrakt)

12) Czygan, P.: Neue Aspekte über die Entstehung des Kolonkarzinoms. Ernährungsumschau 28, (1981), 447

13) Deschner, E.E., B.I. Cohen, R.F. Raicht: Acute and chronic effect of dietary cholic acid on colonic epithelial cell proliferation. Digestion 21, (1981), 290

14) Doouss, T.W., W.M. Castleden: Gallstones and carcinoma of the large bowel. N.Z. med. J. 77, (1973), 162

15) Eder, M.: Verdauungstrakt. In: Eder, M., P. Gedigk (Herausg.): Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der Pathologischen Anatomie. 30. Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, New York, (1977)

16) Eder, M.: Pathologie des Wachstums und der Differenzierung. In: Eder, M., P. Gedigk (Herausg.): Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der Pathologischen Anatomie. 30. Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, New York, (1977)

17) Gedigk, P.: Gallenblase und Gallenwege. In: Eder, M., P. Gedigk (Herausg.): Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der Pathologischen Anatomie. 30. Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, New York. (1977)

18) Geigy, J.R. AG, Pharmazeutische Abteilung (Herausg.): Wissenschaftliche Tabellen, Teilband Statistik. 6. Aufl., Geigy Pharmazeutica, Wehr (Baden), (1960)

19) Geisbe, H.: Kolon und Rektum. In: Koslowski, L., W. Irmer, K.-A. Bushe (Herausg.): Lehrbuch der Chirurgie. 1. Aufl., Schattauer, Stuttgart, New York, (1978)

20) Gerok, W.: Der Kreislauf der Gallensäuren. Frankfurter Allgemeine Zeitung, 23.1.1980

21) Glober, G.A., A. Nomura, S. Kamiyama et al.: Bowel transit-time and stool weight in populations with different colon-cancer risks. Lancet II, (1977), 110

22) Gronemeyer, R., R. Bässler: Pathologie der Gallenwegserkrankungen. Klinikarzt 4, (1975), 361

23) Hager, J., L. Riedler: Zusammenhang zwischen Cholezystektomie und Kolonkarzinom ? Z. Allg.-Med. 54, (1978), 1607

24) Heymann, H.: Gallenwege. In: Koslowski, L., W. Irmer, K.-A. Bushe (Herausg.): Lehrbuch der Chirurgie. 1. Aufl., Schattauer, Stuttgart, New York, (1978)

25) Hill, M.J.: Colon cancer: A disease of fibre depletion or of dietary excess ? Digestion 11, (1974), 289

26) Hill, M.J.: The role of colon anaerobes in the metabolism of bile acids and steroids, and its relation to colon cancer. Cancer (Phil.) 36, (1975), 2387

27) Hoare, A.M.: Carcinoma of the colon and cholecystectomy. Lancet II, (1974), 1395

28) Kasper, H.: Krebs und Ernährung. Leber Magen Darm 10, (1980), 265

29) Kollegium Biomathematik NW (Herausg.): Biomathematik für Mediziner. 2. Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, New York, (1976)

30) Kreyszig, E.: Statistische Methoden und ihre Anwendungen. 6. Aufl., Vandenhoeck u. Ruprecht, Göttingen, (1977)

31) Leuschner, U.: Medikamentöse Auflösung von Gallensteinen. Praxis, Bern 71, (1982), 405

32) Linos, D.A., C.M. Beard, W.M. O'Fallon et al.: Cholecystectomy and carcinoma of the colon. Lancet II, (1981), 379

33) Lohsoonthorn, P.: The epidemiologic study of subsite large bowel cancer. Dissertation abstracts international (Pittsburgh) 36, (1976), 4399-B

34) Low-Beer, T.S., E.W. Pomare: Regulation of bile salt pool size in men. Brit. Med. J. 2, (1973), 338

35) Malagelada, J.R., V.L.W. Go, W.H.J. Summerskill, W.S. Gamble: Bile acid secretion and biliary bile acid composition altered by cholecystectomy. Dig. Dis. 18, (1973), 455

36) Malhotra, S.L.: Cholecystectomy and carcinoma of the colon. Lancet II, (1981), 931

37) Manousos, O.N., F. Gerovassilis, C. Papadimitriou et al.: Cholecystectomy and colon cancer. Lancet II, (1981), 810

38) Markman, M.: Cholecystectomy and carcinoma of the colon. Lancet II, (1982), 47

39) Martini, G.A.: Erkrankungen des Dünn- und Dickdarms. In: Gross, R., P. Schölmerich (Herausg.): Lehrbuch der Inneren Medizin. 5. Aufl., Schattauer, Stuttgart, New York, (1977)

40) Ostrow, J.D.: Absorption by the gallbladder of bile salts, sulfobromophthalein, and iodipamide. J. Lab. Clin. Med. 74, (1969), 482

41) Peters, H., A.M. Keimes: Die Cholezystektomie als prädisponierender Faktor in der Genese des kolorektalen Karzinoms ? Dtsch. med. Wschr. 104, (1979), 1581

42) Pomare, E.W., K.W. Heaton: Alteration of bile salt metabolism by dietary fibre (bran). Brit. Med. J. 4, (1973), 262

43) Pomare, E.W., K.W. Heaton: The effect of cholecystectomy on bile salt metabolism. Gut 14, (1973), 753

44) Raedsch, R.: Gallensäuren und Kolonkarzinom. Inn. Med. 9, (1982), 8

45) Raiser, M.W.: Ist Kolonkrebs eine Zivilisationskrankheit ? Dtsch. med. Wschr. 105, (1980), 941

46) Reddy, B.S.: Role of bile metabolites in colon carcinogenesis. Animal models. Cancer (Phil.) 36, (1975), 2401

47) Reddy, B.S., K. Watanabe, J.H. Weisburger, E.L. Wynder: Promoting effect of bile acids in colon carcinogenesis in germ-free and conventional F 344 rats. Cancer Res. 37, (1977), 3238

48) Reddy, B.S., K. Watanabe, J.H. Weisburger: Effect of high-fat diet on colon carcinogenesis in F 344 rats treated with 1,2-dimethyl-hydrazine, methylazoxymethanol acetate, or methylnitrosourea. Cancer Res. 37, (1977), 4156

49) Salo, M., J. Eskola: Immunosuppression after cholecystectomy. Acta anaesth. scand. 21, (1977), 509

50) Sauer, H.-D., K. de Heer, H. Mitschke: Orale Chenodesoxycholsäuretherapie und kolorektales Karzinom - eine experimentelle Studie. Z. Gastroent. 17, (1979), 236

51) Schmid, M.: Umwelteinflüsse auf Leber und Magen-Darm-Trakt. Schweiz. med. Wschr. 106, (1976), 289

52) Schwering, H.: Einfluß der Gallensäuren auf das experimentell erzeugte Kolonkarzinom. Dtsch. med. Wschr. 105, (1980), 1478

53) Seifert, E.: Cholelithiasis: Indikation zur Cholezystektomie, Papillotomie und Steinauflösung. Leber Magen Darm 7, (1977), 324

54) Seifert, E.: Maligne Dickdarmtumoren. In: Neue Aspekte von Darmkrankheiten. 21. Ärztliches Seminar in Föhrenkamp Okt. 1978

55) Stremmel, W.: Die Bedeutung des Gallensäurestoffwechsels in der Pathogenese chirurgischer Erkrankungen. Bruns' Beitr. klin. Chir. 220, (1973), 1

56) Stremmel, W.: Zur medikamentösen Auflösung von Gallensteinen mit Chenodesoxycholsäure. Z. Allg. Med. 52, (1976), 1504

57) Stremmel, W.: Medikamentöse Gallensteinauflösung in der chirurgischen Praxis. Chirurg 51, (1980), 48

58) Stremmel, W.: Kann man Gallensteine medikamentös auflösen ? Med. Klin. 75, (1980), 42

59) Turnbull, P.R.G., W.H. Isbister: Is there an increased risk of large bowel cancer following cholecystectomy ? Digestion 16, (1977), 280

60) Turnbull, P.R.G., A.H. Smith, W.H. Isbister: Cholecystectomy and cancer of the large bowel. Br. J. Surg. 68, (1981), 551

61) Turunen, M.J., E.O. Kivilaakso: Increased risk of colorectal cancer after cholecystectomy. Ann. Surg. 194, (1981), 639

62) Vernick, L.J., L.H. Kuller, P. Lohsoonthorn et al.: Relationship between cholecystectomy and ascending colon cancer. Cancer (Phil.) 45, (1980), 392

63) Vernick, L.J., L.H. Kuller: Cholecystectomy and right-sided colon cancer: An epidemiological study. Lancet II, (1981), 381

64) Weitz, H., K. Mayring, B. Wiebecke, M. Eder: Cholezystektomie, Cholelithiasis und Dickdarmkarzinom. Dtsch. med. Wschr. 108, (1983), 53

65) Weizel, A., M. Liersch: Cholesterin. In: Schettler, G. et al. (Herausg.): Handbuch der Inneren Medizin / Fettstoffwechsel, Bd. 7, 4. 5. Aufl., Springer, Berlin, (1976)

66) Werf, S.D.J. van der, F.M. Nagenast, G.P. van Berge Henegouwen et al.: Colonic absorption of secondary bile-acids in patients with adenomatous polyps and in matched controls. Lancet I, (1982), 759

67) Werner, B., K. de Heer, H. Mitschke: Cholecystectomy and carcinoma of the colon. An experimental study. Z. Krebsforsch. 88, (1977), 223

68) Winkler, R.: Das kolorektale Karzinom. Untersuchungen zur Epidemiologie und tierexperimentellen Karzinogenese. Fortschr. Med. 96, (1978), 115

69) Wynder, E.L., B.S. Reddy: Dietary fat and colon cancer. J. Nat. Cancer Inst. 54, (1975), 7

Herrn Prof. Dr. med. F. H. Franken danke ich für die Überlassung des Dissertationsthemas und die Betreuung dieser Arbeit.

Bei Herrn Prof. Dr. med E. Hoffmann bedanke ich mich für die Überlassung des erforderlichen Aktenmaterials.

Lebenslauf

Am 15.6.1957 wurde ich, Sabine Kruse, als Tochter des Zahnarztes Dr. Werner Kruse und seiner Ehefrau Elisabeth, geborene Nöhren, in Düsseldorf geboren.

Von 1964 bis 1967 besuchte ich die Klassen 1 bis 4 der evangelischen Bavier-Volksschule in Erkrath. Es folgten anschließend die Klassen 5 bis 7 des Konrad-Heresbach-Gymnasiums in Mettmann und die Klassen 8 bis 13 am Städtischen Gymnasium in Erkrath. 1976 legte ich die Reifeprüfung zur Erlangung der allgemeinen Hochschulreife am Gymnasium in Erkrath ab.

Vom Wintersemester 1976/77 bis zum Wintersemester 1982/83 studierte ich Medizin an der Universität Düsseldorf. Das Praktische Jahr absolvierte ich am Bethesda-Krankenhaus in Duisburg-Hochfeld. Im November 1982 schloß ich mein Studium mit dem Dritten Teil der Ärztlichen Prüfung ab und erhielt die Approbation als Arzt.

Von März bis Juli 1983 habe ich am Ludwig-Boltzmann-Institut für Akupunktur in Wien hospitiert.